

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎分野）

肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の

確立に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

順天堂大学医学部第二外科

川崎 誠治

平成 15 年 4 月 10 日

目 次

I.総括研究報告書

肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究

順天堂大学医学部第二外科 川崎 誠治

..... 1

II.分担研究報告

1.肝臓癌に対する生体肝移植の適応とその有効性の検討

京都大学大学院医学研究科移植免疫医学 田中 紘一

..... 5

2.肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術の現状

信州大学医学部内科学第二 清澤 研道

..... 7

3.肝がんに対する肝移植の有効性に関する全国集計

大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科学 門田 守人

..... 10

4.肝癌に対する生体肝移植の適応

－AFP mRNAの有用性についての検討－

北海道大学大学院医学研究科置換外科再生医学 古川 博之

..... 14

5. B型、C型肝炎肝硬変に対する生体部分肝移植

東京大学大学院医学系研究科人工臓器移植外科学 菅原 寧彦

..... 18

6.肝がんに関する分子生物学的研究

信州大学医学部内科学第二 田中 榮司

..... 24

7.肝がんに対する生体肝移植適応基準に関する検討

信州大学医学部附属病院外科 橋倉 泰彦

..... 27

III.研究成果の刊行に関する一覧表

..... 30

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
総括研究報告書

主任研究者 川崎誠治 順天堂大学医学部第二外科 教授

研究要旨：

肝がんに対する肝移植の適応基準の確立を目指して研究を実施している。ミラノ基準に適合する生体肝移植施行症例の再発率は低く、さらにミラノ基準よりも進行している症例中でも相当数無再発生存例が存在した。このミラノ基準逸脱例のなかで再発し難い症例を予測することが適応基準の確立につながると考えられた。その観点から、術前骨髄中・末梢血中 AFP mRNA の有無は再発予測因子としての可能性があり、今後の検討が重要と考えられた。

A. 研究目的

本研究は、従来の治療法では救命し得なかった肝がん症例のなかで、肝移植（特に生体肝移植）という治療の適否を客観的に評価する基準を確立することを目的とするものである。肝がんに対する肝移植の最大の問題点は、術後における肝がん再発による生存率の低下である。欧米の肝がん症例に対する脳死肝移植の適応としては、移植後の再発率が低いと考えられるミラノ基準（ ≤ 3 cm 以下なら 3 個まで、 ≤ 5 cm 以下なら単発）が一般的に受け入れられているが、ドナーとレシピエントの関係が限定される生体肝移植では、独自の適応基準が必要と考えられる。（1）各班員の施設における肝がんに対する生体肝移植実施例の術後再発率、生存率を確認し、再発症例の術前因子で再発に関与するものを検索する。（2）肝移植後の肝がん再発を規定する最重要因子は、「肝移植前および術中における流血中肝がん細胞の存在である。」という仮説にもとづいて、流血中の肝がん細胞の指標となり得る末梢血中 AFP mRNA を一部症例で測定し、これと再発の関係をみる。（3）肝がん症例の大半に合併する B 型・C 型肝炎の移植後の予防、再発、治療につき検討する。（4）移植までの架橋治療としての肝がんに対するラジオ波焼灼療法を検討する。

B. 研究方法

（1）生体肝移植実施例の再発率・生存率（田中、門田、古川、橋倉、川崎）

京都大学 68 例、大阪大学 8 例、北海道大学 16 例、信州大学 15 例の肝がんに対する生体肝移植を検討した。

（2）骨髄中・末梢血中 AFP mRNA

生体肝移植 8 例（門田）で末梢血中 AFP mRNA、16 例（古川）で骨髄中 AFP mRNA を測定した。また、肝がんに対する肝切除例 56 例で術前に骨髄中 AFP mRNA を測定し、予後との関係をみた（古川）。

（3）B 型・C 型肝炎肝硬変に対する生体肝移植（菅原）

B 型肝炎肝硬変症の生体肝移植実施例 23 例：術前に lamivudine を投与し、術後は HBVDNA の陰転が確認されている症例では免疫グロブリン（HBIG）のみで管理し術後 1 年は HBs 抗体価が 1000 IU/L 以上それ以後は 200 IU/L 程度になるよう HBIG を投与した。

C 型肝炎肝硬変症の生体肝移植実施例 31 例：術後約 1 か月から肝炎再発予防を目的として、Interferon alpha2b（300-600 万単位週 3 回）と Ribavirin（400-600 mg/日）の併用療法を行った。

（4）肝がんに対するラジオ波焼灼療法（清澤）

以下の条件の肝がん症例（97名107結節）にラジオ波焼灼療法を施行した。1) 腫瘍径3 cm以下、個数3個以内。2) 血小板数5万以上、PT40%以上。3) 穿刺経路に問題ない症例。4) 腹水のない症例。5) 重篤な合併症のない症例。

（倫理面への配慮）

本研究における臨床例での検討では、基本的に従来手法と照らし合わせて倫理性に問題のあるものは含まれていないと考えられるが、それぞれの検討において患者に十分な説明の後に同意書に署名を得た上で施行した。

C. 研究結果

(1) 京都大学では、3年患者生存率56%、肝がん再発は8例、3年再発率22%であった。大阪大学では、8例全例が無再発生存中であった。北海道大学では、16例中11例が生存中で、死亡例5例のうち1例が再発死であった。信州大学では、15例中3例に再発を認め、1年生存率78%、5年生存率65%と他疾患に対する成績（1年88%、5年84%）と比較し不良であった。従来の臨床病理学的因子で再発と関連するものは、組織学的腫瘍分化度、脈管浸潤の有無があげられた（田中）が、術前に再発を判定し得る因子は認められなかった。ミラノ基準に合致した症例では、再発率が低率であった。ミラノ基準を越えて進行していた症例では、再発が22例中6例（田中）、5例中0例（門田）、11例中1例（古川）であった。

(2) 8例中末梢血中AFP mRNAが陽性であったものが1例存在したが、この1例を含めて再発を認めなかった。骨髓中AFP mRNAを測定した生体肝移植16例中陽性は1例でこの例は術後10か月で再発死亡した。他の例は骨髓中AFP mRNA陰性であり再発を認めなかった。肝切除56例のうち骨髓中AFP mRNAが陽性であったものは22例であり、これら22例の肝切除後の再発率は54%と、陰性例の27%と比較し有意に高値であった。

(3) B型肝炎肝硬変症例では、平均観察期間20か月で肝炎の再発は1例も認めなかった。1例のみ術後8か月で肝がんの再発で

死亡した。C型肝炎肝硬変症例（平均観察期間22か月）は、31例中30例が軽快退院した。術後1年以上経過の15例中8例では併用療法により血清中HCVRNAは陰性化した。併用療法の副作用により治療を中断したうちの1例は、移植後1年でcholestatic hepatitisにより死亡した。

(4) 平均腫瘍径は22.7 mm、平均治療セッション数1.2回、平均必要入院日数6.3日であった。合併症は、1例（1%）に皮膚熱傷を認めたのみで重篤なものはなかった。術後平均観察期間は12.6か月で、ラジオ波焼灼療法後の局所再発率は3%であった。

D. 考察

術前に評価できる一般的因子で、生体肝移植後肝がん再発と関連するものは認められなかった。ミラノ基準に合致した症例では、再発率が低率であることが確認されたが、ミラノ基準を逸脱した症例でも無再発生存する症例が相当数認められ、少なくとも生体肝移植に関しては、ミラノ基準を厳格に適応基準とするのは妥当ではないと考えられた。さらに、骨髓中・末梢血中AFP mRNAの測定が、生体肝移植後の肝がん再発の予測因子になり得る可能性が示唆された。

生体肝移植は脳死肝移植と異なり予定手術として施行される。したがって、B型肝炎再感染予防対策として移植前にlamivudineを適切な期間投与でき、このことは変異株出現のリスクの低下、HBVDNA高率の陰性化につながるものと考えられる。C型肝炎肝硬変症例に対するInterferonとRibavirinの併用療法は、副作用で中断を余儀なくされた症例以外は、比較的高率にHCVRNAの陰性化が認められ、有用と考えられた。

局所再発率が低く入院期間が短かくて済むラジオ波焼灼療法は、良好な局所コントロールと肝がん患者のQOLの改善を認め、肝がん患者の予後改善と、肝移植への架橋治療になりうることを示唆された。

E. 結論

ミラノ基準よりも進行した肝がん症例の中にも生体肝移植の良い適応と考えられる症例が存在した。骨髓中あるいは末梢血中

AFP mRNA 測定は移植後肝がん再発予知の指標となり得る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawasaki S. Living donor liver transplantation: Experience at Shinshu University. Kitajima M, et al eds, Current issues in liver and small bowel transplantation, Springer, Tokyo, pp3-10, 2002.
- 2) 池上俊彦、川崎誠治. 肝移植. 滝川一 編. 消化器ナビゲーター. メディカルレビュー社、東京、pp330-331, 2002.
- 3) 寺田 克、橋倉泰彦、池上俊彦、中澤勇一、千須和寿直、浦田浩一、大野康成、宮川真一、川崎誠治. 肝移植：肝移植患者の術後管理. 平川方久 編. 臓器移植の麻酔. 克誠堂出版、東京、pp87-96, 2002.
- 4) 池上俊彦、川崎誠治. 肝移植：生体肝移植での臓器提供者の管理. 平川方久 編. 臓器移植の麻酔. 克誠堂出版、東京、pp97-102, 2002.
- 5) 中澤勇一、川崎誠治. 臓器移植. 小坂樹徳 編. 新体系看護学：治療法概説. メヂカルフレンド社、東京、pp300-316, 2002.
- 6) 池上俊彦、荻野史朗、浦田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、寺田 克、宮川真一、川崎誠治. ドミノ肝移植と一時的自己肝温存肝移植. 消化器外科 25:315-320, 2002.
- 7) 浦田浩一、川崎誠治. グラフト肝容積の画像評価. 消化器画像 4:171-175, 2002.
- 8) 池上俊彦、川崎誠治. 肝癌の治療と予防—最近の進歩—. 肝細胞癌に対する肝移植. 肝臓 43:266-271, 2002.
- 9) 中澤勇一、川崎誠治. 血管異常を有する症例に対する肝移植. 消化器画像 4:719-725, 2002.
- 10) Akamatsu Y, Nakamura N, Kiyosawa K, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Kawasaki S. Gastric volvulus in living, related liver transplantation donors and usefulness of endoscopic correction. Gastrointestinal Endosc 55:55-57, 2002.
- 11) Ikegami T, Kawasaki S, Ohno Y, Chisuwa H, Urata K, Nakazawa Y, Hashikura Y, Terada M, Miyagawa S, Takei Y, Tokuda T, Ikeda S. Temporary auxiliary liver transplantation from a living donor to an adult recipient with familial amyloid polyneuropathy. Transplantation 73:628-630, 2002.
- 12) Kawasaki S. Living-donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterol 49:53-55, 2002.
- 13) Nomura K, Miyagawa S, Ayukawa K, Soeda J, Taniguchi S, Kawasaki S. Inhibition of urokinase-type plasminogen activator delays expression of c-jun, activated transforming growth factor b1, and matrix metalloproteinase 2 during post-hepatectomy liver regeneration in mice. J Hepatol 36:637-644, 2002.
- 14) Kitamura H, Kawasaki S, Nakajima K, Ota H. Correlation between microbubble contrast-enhanced color doppler sonography and immunostaining for Kupffer cells in assessing the histopathologic grade of hepatocellular carcinoma: preliminary results. J Clin Ultrasound 30:465-471, 2002.
- 15) 池上俊彦、浦田浩一、中澤勇一、橋倉泰彦、宮川真一、川崎誠治. ドミノ肝移植. 手術 57:253-260, 2003.
- 16) 北村 宏、中澤勇一、橋倉泰彦、三田篤義、池上俊彦、寺田 克、川崎誠治. 肝移植後グラフト内血流に対する PGE1 の効果—カラードブラにより評価した1例. 映像情報 35:25-27, 2003.
- 17) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, Sugawara Y, Minagawa M, Takayama T, Kawasaki S, Makuuchi M. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. J of Hepatol 38:200-207, 2003.
- 18) Miyagawa Y, Imamura H, Soeda J,

Matsunaga K, Mochida S, Fujiwara K, Matsuyama Y, Kawasaki S. Fate of hepatocyte and sinusoidal lining cell function and kinetics following extended cold preservation and transplantation of the rat liver. Liver Transplantation, in press.

2.学会発表

- 1) 川崎誠治： コンセンサス討論：肝癌。肝細胞癌の外科治療—C型肝炎合併例を中心に—。第102回日本外科学会総会、京都、2002.4.11
- 2) Kawasaki S: International Symposium: Pitfalls in vascular management in liver transplantation. Vascular problems in living donor liver transplantation (LDLT). 第102回日本外科学会総会/2002.4.12/京都、国立京都国際会館。
- 3) Kawasaki S: Panel Discussion: Living donor and split liver transplantation in adults: right versus left graft and outcome. Living donor liver transplantation (LDLT) using left lobar graft. The 5th World Congress of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association, Tokyo, 2002.4.26
- 4) 川崎誠治： ランチョンセミナー：肝癌に対する肝移植。第38回日本肝癌研究会、東京、2002.5.23
- 5) 川崎誠治： シンポジウム：成人生体肝移植：その適応をめぐって。劇症肝炎。第15回肝臓フォーラム、東京、2002.5.25
- 6) Kawasaki S: Left lobe living donor liver transplantation: Technical considerations. International Symposium on Living Donor Organ Transplantation, Essen, Germany, 2002.6.7
- 7) 川崎誠治： 特別講演：肝移植の現状。日医生涯教育講座学術講演会、篠ノ井、2002.7.18
- 8) Kawasaki S: Key Note Lecture: Living related liver transplantation for FAP. 4th International Workshop on Liver Transplantation in Familial Amyloidotic Polyneuropathy, Matsumoto, 2002.9.27

9) 川崎誠治： 特別講演：ウイルス性肝炎に対する肝移植。富士宮消化器研究会、富士宮、2002.10.11

10) 川崎誠治： パネルディスカッション：成人生体肝移植。特別発言。第6回日本肝臓学会大会（第10回 DDW-Japan）、横浜、2002.10.25

11) 川崎誠治： 教育講演：劇症肝炎、肝癌に対する肝移植の新しいとりくみ。平成14年度日本肝臓学会教育講演会、つくば、2002.11.30

12) 川崎誠治： 特別講演：肝移植・生体肝移植の現状。埼玉外科医会、さいたま、2003.3.15

13) 川崎誠治： 特別講演：肝移植—最近の動向。第26回秋田県肝疾患研究会、秋田、2003.3.19

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
なし。
- 2.実用新案登録
なし。
- 3.その他
なし。

肝臓癌に対する生体肝移植の適応とその有効性の検討

分担研究者 田中紘一 京都大学移植免疫医学講座 教授

研究要旨 肝臓癌に対する脳死肝移植の適応は、臓器の有効利用を考慮して再発の危険性が低い場合のみを適応としており、ドナーが肝臓提供の強い意思をもっている生体移植では、脳死移植とは異なる適応基準が必要である。そこで我々は成人原発性肝臓癌患者に対し、倫理委員会の監視下のもと独自の適応基準に基づいた生体肝臓移植を行い、その適応と有効性について検討している。平成14年末までの症例数は68人(観察期間は1から48ヶ月)で、3年生存率は56%であった。肝癌再発は8人に生じ、3年再発率は22%であった。現在脳死移植で用いられているミラノ基準(5 cmまで単発、または3 cmx3個まで)にあてはめると、この基準を越える症例であっても依然約半数の症例は無再発生存しており、今までの治療では治すことの出来なかった末期肝臓癌患者の中には、肝臓移植により救命しうる症例があることがわかった。再発に関する因子としては、組織学的な腫瘍分化度と脈管浸潤の有無が有意に再発と関与していたが、術前に判定しうる因子では、いずれも再発と有意には関与していなかった。今後は症例数を重ねるとともに、新たな因子と術後再発との関係を調べ、肝臓癌に対する生体移植の適応について検討する予定である。

A. 研究目的

肝臓癌に対する脳死肝移植の適応は、ミラノ基準(5 cmまで単発、または3 cmx3個まで)が広く一般的に受け入れられている。しかし脳死移植では臓器の有効利用を考慮して、再発の危険性が低い場合のみを適応としており、ドナーが肝臓提供の強い意思をもっている生体移植では、脳死移植とは異なる適応基準が必要である。そこで我々は成人原発性肝臓癌患者に対し、倫理委員会の監視下のもと、独自の適応基準に基づいた生体肝臓移植を行い、その適応と有効性について検討する。

B. 研究方法

当科での適応基準は、1) 制御不能の非代償性肝硬変や肝不全、2) 他の腫瘍治療が不可能、または3) 他の腫瘍治療では制御不能、のいずれかを満たし、かつ腫瘍が肝内に限局して画像上脈管浸潤を持たないもの、としている。対象は平成14年末までに上記基準を満たし当科にて生体肝移植を行った原発性肝臓癌患者68症例である。

腫瘍の進行度はTNM分類で0 (incidental); 7, I; 8, II; 13, III; 7, IVa; 32。背景肝疾患はウイルス関連肝硬変症が60例と多くを占めた。肝予備能はChild-Pugh分類ではA; 18, B; 20, C; 30。移植の前治療として44例が動注療法を、31例がRFA, REITなどのcytoablation治療を、10例が肝切除術を受けていた。

C. 研究結果

観察期間は1-48ヶ月(中央値20)。現在45人が生存しており、3年生存率は56%であった。再発は8例で、3年再発率は22%。現在脳死移植で用いられているミラノ基準(5 cmまで単発、または3 cmx3個まで)にあてはめると、基準内・外での3年生存率は63%・52%。移植後3ヶ月以内に死亡した症例を除いた50例でのミラノ基準内・外での3年再発率は9%・37%であった。再発に関係する様々な因子の検討を行ったところ、術前に判定しうる因子では、再発と有意に関与しているものはなかった。一方術後判定される因子の中では、組織学的な腫瘍分

化度と脈管浸潤の有無が有意に再発と関連していた。

D. 考察

肝臓癌に対する肝臓移植は、癌病変を取り除くと同時に、その背景にある原疾患に対する治療も行える理想的な治療法である。しかしながら移植手術のメリットを最大に生かすためには、移植後再発をいかにして防ぐかがポイントとなる。それではいかなる症例をどの様な時期に移植を行うのが適当であろうか。その例として欧米の脳死移植で用いられている肝臓癌患者の移植適応基準であるミラノ基準をあてはめると、その適応内であった 28 例のうちで、再発を来したものは 2 例のみで移植後 3 年での再発率は 9%であった。一方で、Milan Criteria を超えて進行していた 22 例の中でも、実際再発を来した症例は 6 例のみで、16 症例は再発なく生存しており、3 年再発率は 37%であった。つまり、Milan Criteria では移植の適応外とされていた肝臓癌患者の中にも、移植にて救命しうる者が少なからず含まれていることが判明した。それでは、進行肝臓癌症例で移植後再発を予期しうる因子はあるのだろうか。我々の症例で移植後再発と様々な因子との解析で有意となった腫瘍の組織学的分化度と脈管浸潤の有無は、術後に初めてわかりうるものであり、術前の移植適応の判断の材料とは成り得る因子は認められなかった。

E. 結論

今までの治療では治すことの出来なかった末期肝臓癌患者には、肝臓移植により救命しうる症例があることがわかってきた。今後、肝臓癌の集学的治療を行うにあたっては、肝臓移植という選択枝も考慮しつつ治療を行うことが、肝臓癌患者の予後の向上に大きく寄与すると思われる。しかし移植の適応基準やその時期に関しては、各種画像検査のさらなる詳細な解析や、新たな腫瘍マーカー、腫瘍の遺伝子解析などの新たな因子と術後再発との関係を検討し、明らかにする必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中紘一, 貝原聡: 肝臓に対する肝移植
Frontiers in Gastroenterology 7(3)
30-35(216-221), 2002

2. 学会発表

- 1) Yasuhiro Fujimoto: Living Donor Liver Transplantation For Hepato Cellular Carcinoma 5th world congress of the interanational hepato-pancreato-biliary accociation Japan, Tokyo 2002, 4/28
- 2) Kiuchi Tetuya: Living Donor Liver Transplantation For The Patients With Hepatocellular Carcinoma, The 7th Congress Of International Symposium Of Heptocellular Carcinoma-Up-Dated Multimodalities For Hepatoma Treatment Taiwan, (Taipei)2002, 8/3
- 3) 木内哲也: 肝臓に対する生体肝移植 成果と展望, 第 38 回肝臓研究会 東京 2002, 5/23
- 4) 田中紘一: 肝臓治療における肝移植の役割, 第 38 回日本肝臓学会総会 大阪 2002, 6/13
- 5) 田中紘一: 肝細胞癌, 第 15 回肝臓フォーラム 東京 2002, 5/25
- 6) 貝原聡, 田中紘一: 肝臓に対する生体肝移植, 第 20 回日本肝移植研究会 東京 2002, 7/25
- 7) 田中紘一: 臓器移植と悪性腫瘍, 第 64 回日本臨床外科学会総会 東京 2002, 11/14

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

肝細胞癌に対するラジオ波焼灼術の現状

分担研究者 清澤研道 信州大学医学部第二内科 教授

研究要旨：

肝がん症例の治療選択に関しては、背景にウイルス性肝炎が存在することより高頻度の再発、多中心発生、肝予備能の低下といった要素を考慮する必要がある、必ずしも肝切除が第一選択とはならない。1995年 Rossi らに報告されて以来ラジオ波による肝細胞癌への治療が開始された。この肝がんの内科的治療の新しい一つとしてラジオ波焼灼術(RFA)による治療が普及している。今回当科にてRFA治療を施行された97名107結節における実態および予後について評価した。施行症例の平均年齢は69.7歳(47-86)で、90%がHCV関連の慢性肝疾患であった。平均腫瘍径は22.7mm(8-45)。治療セッション数、必要入院日数ともにこれまでの治療に比較して少なかった。RFA治療における合併症の発現率は1%であり、生命に関わる合併症は認めなかった。初発の肝細胞癌のRFA治療による2年生存率は87%であった。またChild C症例においても安全にRFA治療を施行できた。RFA治療は、良好な局所コントロールとQOLの改善を認め、肝細胞癌患者の予後改善と、肝移植治療の架橋治療になりうる可能性が示唆された。今後症例数の蓄積と長期経過観察により、さらなる評価検討が必要と思われた。

A. 研究目的

肝細胞癌では肝切除が必ずしも第一選択とはならない。治療法を選択する上で、肝予備能を温存することも考慮しなければならない。現在、肝細胞癌の治療に求められていることは、肝予備能を維持し、より確実に治療し、患者のQOLを向上させることである。ラジオ波焼灼療法(RFA)は病巣に電極を挿入し、その先端の非絶縁部から大腿部に置いた対極板に向けて約460KHzのラジオ波を放出することにより電極の周囲の組織を誘電加熱し、同部を壊死に至らせる治療法である。肝癌に対する局所療法としてはエタノールの注入療法(PEIT)が一般的に行われてきた。これに替わる治療として、1997年頃よりマイクロ波凝固療法(PMCT)が実施されるようになってきたが、本療法は凝固範囲を変化させることができないことや、PEITにくらべ胆管傷害が強いなどの欠点があり、適応症例に制限があった。しかし、RFAではこれからの問題が解消され、以下の特徴により肝癌の局所療法として最

も優れた治療法になる可能性がある。

- 1、ラジオ波はマイクロ波に比較して緩徐に温度上昇がおこるため、臓器損傷(血管、胆管)が少ない。
- 2、PEITやPMCTに比較して、一回の治療での壊死範囲が広いことと、様々な大きさの腫瘍に対して有効な治療を実施することが可能である。
- 3、PEITでは、径3cmの腫瘍に対しては3-4回の治療が必要であり、入院期間は2-3週間を要したが、RFAではPEITに比較すると1回で確実な壊死範囲が得られ、1回の治療で十分であり、入院期間は1週間程度と短縮が可能である。

そこで今回新しい肝細胞癌の治療法であるRFAの、臨床的有用性を検討しRFA治療の現状を評価した。

B. 研究方法

対象 当科にて2000年6月から2002年12月までの期間に当科にて内科的治療を施行

された肝細胞癌患者はのべ439名である。このうち以下に述べる治療適応基準をみだし、RFA治療を施行された97名107結節(表1)における実態および予後について評価した。

RFA治療適応とした患者は肝腫瘍が超音波診断装置で明確に描出できる症例で腫瘍が3cm以内、3個以下である症例とした。但し、以下の症例は適応から除外した。

- (1) 抹消血血小板数5万/ μ 以下ないしプロトロンビン時間40%以下で穿刺に際して出血の危険がある症例
- (2) 穿刺経路に感染巣や主要な脈管等の存在する症例
- (3) 肝表面に腹水の存在する症例
- (4) 重篤な合併症(心、腎、呼吸不全、敗血症)を伴う症例
- (5) その他、主治医が不適切と判断した症例以上の症例において施行し、以下の項目につき検討した。

(表1)

項目	n=107 (mean \pm SD)	(range)
診断時年齢	69.7 \pm 8.2	(47~86)
性別 (M:F)	81:26	
HBV/HCV/ANBC	10/93/4	
Child A/B/C	62/27/18	
腫瘍径 (mm)	22.7 \pm 7.3	(8~45)
肝切除歴	49 (46%)	
Plt (万/ μ l)	11.5 \pm 5.5	(3.3~29.7)
Alb (g/dl)	3.7 \pm 0.4	(2.7~4.9)
T.Bil (mg/dl)	1.1 \pm 0.6	(0.4~4.1)
PT (%)	87.2 \pm 17.4	(37~133)
AFP (ng/ml)	139 \pm 408	(1.8~3616)
PIVKA II (mAU/ml)	145 \pm 504	(1.0~3450)

- (1) 治療の安全性の確認。合併症。
- (2) 肝細胞癌の予後の改善の可能性。
- (3) 肝細胞癌の移植治療の架橋療法の可能性。
- (4) 移植後の肝細胞癌再発に対する治療の可能性。

(倫理面への配慮) すべての対象患者に対して十分な術前の治療に対する説明が行われた。そして各々の患者についてRFA治療についての承諾・同意を書面にて得た。

C. 研究結果

施行症例の平均年齢は69.7歳(47-86)で、

男性72例女性25例で90%がHCV関連の慢性肝疾患であった。42例が初発例で65例が再発症例で、49例に肝切除歴があった。RFA治療を施行した肝細胞癌の肝内占拠部位は肝両葉のすべての領域に渡っていたが、S8, S5を中心とした前区域に多く40%を占めていた。平均腫瘍径は22.7mm(8-45)であった。平均治療セッション数は1.2 \pm 0.2回(1-2)で、平均必要入院日数は6.3 \pm 0.6日(5-17)でともにこれまでの治療に比較して少なかった。

RFA治療における合併症の発現率は1%であり、生命に関わる合併症は認めなかった。また、合併症による入院期間の延長症例も認めなかった。

術後平均観察期間は12.6 \pm 8.1月(0.3-31.3)で、RFA治療による肝細胞癌の局所再発率は3%であった。局所コントロールは良好であると思われた。(表2)

(表2)

RFA治療による成績

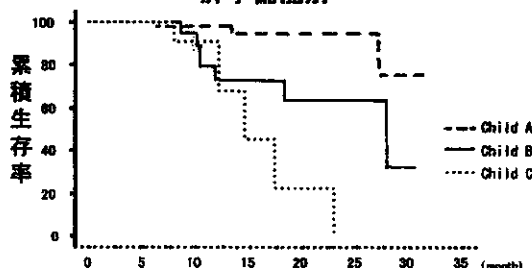
	RFA (n=107)	(range)
平均腫瘍径(mm)	22.7 \pm 7.3	(8~45)
治療セッション数(回)	1.0 \pm 0.2	(1~2)
必要入院数(日)	6.3 \pm 0.6	(5~17)
合併症による入院延長	0	
鎮痛剤追加	64	(60%)
3日以上の発熱	22	(21%)
術後平均観察期間(月)	12.6 \pm 8.1	(0.3~31.3)
局所再発	3	(3%)
合併症	1	(1%)
腹腔内出血	0	
皮膚熱傷	1	
感染症	0	
その他	0	

初発の肝細胞癌のRFA治療による2年生存率は87%であった。Child分類別でのRFA治療後の予後比較によると、RFA治療による肝細胞癌の予後は、Child A症例の術後2年での累積生存率は100%であるのに対しChild Cは33%と他の治療と同等に肝予備能に強く影響されていた。(図1)

Child C症例においても安全にRFA治療を施行できた。

(図1)

RFA療法による肝細胞癌生存率
—肝予備能別—



D. 考察

今回の検討においてRFA治療は、これまでで内科的治療として肝細胞癌に対して有効とされてきた肝動脈塞栓術や、PEITやMRCTによる局所療法と比較しても特に再発率が低いとされており、外科的切除に匹敵する予後が得られることが示された。また、PEITなどの従来の局所療法の約1/3の穿刺回数で腫瘍を壊死に至らせることが可能であり、入院期間が短縮される点でも有効である。RFA治療は、少ないセッション数と治療に際しての在院日数の短縮により結果的には患者負担は少なくなると考えられ、患者のQOLを改善させると思われた。

RFA治療の手技はPEITなど従来の局所療法と同様であり、これまでの局所療法の経験が豊富である施設であれば、技術的には問題ないと考えられた。また、合併症も従来の局所療法と同等またはそれ以下の頻度と思われ、また、重篤な合併症がみられておらず、安全性にも優れていた。

肝細胞癌患者は増加の一途である。再発率が低く、入院期間が短くて済む本療法は、社会的ニーズに合致するものと考えられる。

E. 結論

RFA治療は、良好な局所コントロールと肝癌患者のQOLの改善を認め、肝細胞癌患者の予後改善と、肝移植治療の架橋治療になりうる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kiyosawa K, Tanaka E: Characteristics of hepatocellular carcinoma in Japan. *Oncology* 62:5-7, 2002
- 2) Kiyosawa K: Characteristics of liver cancer in Japan comparison with liver cancer in foreign countries. *Hepatology Research* 24: 4-10, 2002
- 3) Kiyosawa K: Proposals for

decreasing liver cancer. *Hepatology Research* 24: 68-73, 2002

- 4) Kiyosawa K: Trend of liver cirrhosis as precancerous lesions. *Hepatology Research* 24: 40-45, 2002
- 5) Higuchi M, Tanaka E, Kiyosawa K: Epidemiology and clinical aspects on hepatitis C. *Jpn. J. Infect. Dis.* 55:69-77, 2002
- 6) Yamaura T, Matsumoto A, Rokuhara A, Ichijo T, Tanaka E, Hnasaki K, Kajikawa S, Kiyosawa K: Development of small hepatocellular carcinoma in a patient with chronic hepatitis C after 77 months of a sustained and complete response to interferon therapy. *J. Gastrol. Hepatol* 17:1229-1235, 2002

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金(肝炎等克服緊急対策研究事業)
肝がんに対する肝移植の有効性とその適応基準の確立に関する研究
分担研究報告書

肝がんに対する肝移植の有効性に関する全国集計

分担研究者 門田守人 大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科
共同研究者 梅下浩司、堂野恵三、丸橋 繁
大阪大学大学院医学系研究科病態制御外科

研究要旨：

肝細胞癌は本邦の肝移植において最も重要な対象疾患の一つである。その適応に関しては、脳死移植では厳密な規定がされているが、生体移植ではより広い範囲で行われているのが現状である。本研究では、当科における肝移植例を詳細に解析し、また、本邦における肝移植例を全国集計し mass として解析することにより、日本人の肝細胞癌に対する肝移植の適応基準についてのエビデンスを得ることを目的とした。全国集計では、いわゆるミラノ・クライテリアに合致する症例では再発が少なく、生存率も他疾患と遜色がなく、このクライテリアが有用な基準であることが確認された。一方、合致しない症例でも長期に無再発生存するものがあり、それらの症例を移植前に選別する新たな基準が必要である。その一つとして末梢血中の α -fetoprotein mRNA が考えられ、本研究班において多施設共同研究として検討することが望まれる。

A. 研究目的

肝細胞癌は本邦の肝移植において最も重要な適応疾患の一つと考えられる。肝細胞癌に対する肝移植の適応基準は、社会的要素の大きい医療である脳死移植においては厳密な規定がされている（いわゆるミラノ・クライテリア）が、一方、私的な要素の強い生体移植においては患者本人・家族の希望、移植施設の方針に基づき上記のクライテリアよりも広い範囲で行われているのが現状である。本研究の目的は、1. 当科における肝移植例を詳細に解析し、また、2. 本邦における肝移植例を全国集計し mass として解析することにより、日本人の肝細胞癌に対する肝移植の適応基準についてのエビデンスを得ることである。

B. 研究方法

1. 当科で肝細胞癌に対し肝移植を行った症例の術前の諸因子（末梢血の α

-fetoprotein mRNA の定量的 PCR による検出を含む）と移植後の予後との関係につき検討する。

2. 日本肝移植研究会による本邦の肝移植症例に関する登録のデータベースに基づき、適応疾患別等で移植後の生存率を検討する。また、厚生労働科学研究費補助金（ヒトゲノム・再生医療等研究事業）において藤堂 省北海道大学大学院医学研究科消化器外科・一般外科教授が集計したデータを併用し、種々の腫瘍因子と移植後の予後との関係を分析する。

C. 研究結果

1. 当科では、胸部 CT、頭部 CT、骨シンチグラフィ、FDG-PET scan にて肝外に転移巣を認めない肝細胞癌 8 例に対し、肝移植を行った。このうち 5 例（62.5%）がミラノ・クライテリアを逸脱する進行例であった。CLIP スコアでは、2：3 例、3：1 例、4：2 例、5：2 例であ

った。8例中1例では、術前末梢血に α -fetoprotein mRNAを認めた。現在のところ全例が再発なく生存している。

2. 日本肝移植研究会に平成15年3月31日までに登録された本邦での肝移植は2294例、うち肝細胞癌は216例であった。全例の移植後生存率は1年81%、2年79%、3年78%であった。肝細胞癌では1年72%、2年65%、3年62%で、非肝細胞癌より有意に悪かった。

藤堂らの集計した本邦での肝細胞癌に対する移植225例において、術前画像診断のミラノ・クライテリアとの関係を見ると、合致108例(48%)、非合致97例(43%)であった(不明20例)。移植後の累積生存率を見ると、合致例では1年77%、3年74%、非合致例では1年72%、3年55%と、有意差はないものの前者が良かった。無再発生存率では、合致例では1年95%、3年93%、非合致例では1年75%、3年63%と、有意に前者が良かった。

D. 考察

肝細胞癌に対する移植後の生存率はそれ以外の疾患に比べて悪かったが、この差は癌の再発という悪性腫瘍に固有の致命的な合併症によるものである。ミラノ・クライテリアに合致する症例では再発が少なく、生存率も他疾患と遜色がなかった。このクライテリアは、移植後に長期生存できる患者群を選別する有用な基準であることが確認された。一方、ミラノ・クライテリア非合致例では、3年の無再発生存率は63%と有意に悪かった。しかしながら、移植後の肝細胞癌の再発は殆ど3年以内に発生するので、それ以降も無再発生存率の大きな低下はなく60%程度を長期に維持できると考えられる。今後の課題の一つは、ミラノ・クライテリア非合致例の中から予後の良い症例群を選別することである。術前の指標の中で我々は末梢血中の α -fetoprotein mRNAの検出が有用ではないかと考えている。但し、今回の我々の施設の8症例中陽性は1例のみであり、また、観察期間

が短く再発例や死亡例は1例もない。今後症例数を増やし観察期間を延ばすことが必要である。更に、本研究班において多施設共同研究として、末梢血中の α -fetoprotein mRNAの検出の有用性につき検討することが望まれる。

E. 結論

本邦の肝移植において最も重要な適応疾患の一つである肝細胞癌につき、ミラノ・クライテリアは移植後に長期生存できる患者群を選別する有用な基準であることが確認された。しかし、ミラノ・クライテリアに合致しない症例でも長期に無再発生存するものがありそれらの症例を移植前に選別する基準が必要である。その一つとして末梢血中の α -fetoprotein mRNAが考えられ、本研究班において多施設共同研究として検討することが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 日本肝移植研究会：肝移植症例登録報告. 移植 37(6)：245-251, 2002
- 2) 梅下浩司、門田守人：臓器移植. 専門医のための消化器外科レビュー2003 最新主要文献と解説、跡見 裕、炭山 嘉伸、門田守人(編)、pp82-87、総合医学社、東京、2003
- 3) 堂野恵三、小林省吾、加藤友朗、門田守人：消化管ホルモン産生腫瘍肝転移に対する治療 生体肝移植の適応. 内分泌外科 19(2)：85-89, 2002
- 4) 堂野恵三、門田守人：肝移植、脾移植-ドナー、レシピエントに要する検査-. 総合臨牀 51(5)：433-437.

2. 学会発表

- 1) 堂野恵三、加藤友朗、左近賢人、林昇甫、久保田勝、小林省吾、丸橋 繁、山本慎治、梅下浩司、永野浩昭、中森正二、門田守人. 当科における成人間

- 生体部分肝移植症例の検討. 第102回日本外科学会定期学術集会. 京都. 2002. 4. 11-13
- 2) 丸橋 繁、小林省吾、久保田勝、林昇甫、山本慎治、加藤友朗、永野浩昭、堂野恵三、中森正二、梅下浩司、左近賢人、門田守人. 劇症肝炎に対する脳死肝移植の評価. 第102回日本外科学会定期学術集会. 京都. 2002. 4. 11-13
- 3) 森本修邦、永野浩昭、左近賢人、宮本敦史、新井 勲、柏崎正樹、丸橋 繁、山本為義、太田英夫、藤原義之、堂野恵三、梅下浩司、中森正二、門田守人. リアルタイムPCR法を用いた肝細胞癌における末梢血液および骨髓液中の微小転移検索の臨床的意義. 第38回日本肝癌研究会. 東京. 2002. 5. 23
- 4) 梅下浩司. 事務局報告-症例登録及びドナー調査結果報告-. 第20回日本肝移植研究会. 東京. 2002. 7. 25-26
- 5) 丸橋 繁、堂野恵三、永野浩昭、柏崎正樹、久保田勝、小林省吾、太田英夫、山本為義、中森正二、梅下浩司、左近賢人、門田守人. 肝細胞癌に対する生体肝移植の位置づけ. 第20回日本肝移植研究会. 東京. 2002. 7. 25-26
- 6) 梅下浩司、堂野恵三、加藤友朗、永野浩昭、中森正二、左近賢人、岡村 純、門田守人. 「新・脳死肝移植レシピエント選択基準」について-地区委員会での評価症例を用いた検討. 第57回日本消化器外科学会総会. 京都. 2002. 7. 28-30
- 7) 堂野恵三、加藤友朗、左近賢人、永野浩昭、長谷川利路、林 昇甫、中森正二、梅下浩司、岡田 正、門田守人. 右葉グラフト生体部分肝移植術における中肝静脈分枝血行再建と拡大右葉グラフトの適応. 第57回日本消化器外科学会総会. 京都. 2002. 7. 28-30
- 8) Dono K., Kato T., Sakon M., Hayashi S., Umeshita K., Nagano H., Nakamori S., Kobayashi S., Kubota M., Marubashi S., Yamamoto M., Kashiwazaki M., Monden M.
- Reconstruction of middle hepatic vein branches in living donor liver transplantation using right lobe graft. Should we reconstruct them? XIX International Congress of the Transplantation Society. Miami, 2002. 8. 25-30
- 9) Kubota M., Dono K., Kato T., Nagano H., Nakamori S., Umeshita K., Sakon M., Monden M. Liver regeneration in donors after living related liver transplantation. XIX International Congress of the Transplantation Society. Miami, 2002. 8. 25-30
- 10) Umeshita K., Monden M. Liver transplantation in Japan: Registry by the Japanese Liver Transplantation Society. The 3rd Korea-Japan Transplantation Forum. Seoul. 2002. 9. 28
- 11) 堂野恵三、加藤友朗、長谷川利路、永野浩昭、梅下浩司、中森正二、林 昇甫、丸橋 繁、小林省吾、久保田勝、柏崎正樹、橋本和彦、山本慎治、岡田正、門田守人. 拡大肝右葉グラフトの経験. 第38回日本移植学会総会. 東京. 2002. 10. 17-19
- 12) 小林省吾、堂野恵三、加藤友朗、橋本和彦、久保田勝、柏崎正樹、山本慎治、丸橋 繁、永野浩昭、梅下浩司、中森正二、左近賢人、門田守人. HCV肝硬変移植患者に対するPEGInterferonの使用経験. 第38回日本移植学会総会. 東京. 2002. 10. 17-19
- 13) 永野浩昭、堂野恵三、丸橋 繁、柏崎正樹、小林省吾、久保田勝、太田英夫、山本為義、中森正二、梅下浩司、左近賢人、門田守人. 当科における肝細胞癌症例に対する生体部分肝移植. 第38回日本移植学会総会. 東京. 2002. 10. 17-19
- 14) 久保田勝、堂野恵三、加藤友朗、永野浩昭、梅下浩司、中森正二、左近賢人、門田守人. 成人間生体部分肝移植

におけるドナー残肝の肝再生の検討.
第 38 回日本移植学会総会. 東京.
2002. 10. 17～19

- 15) 丸橋 繁、堂野恵三、永野浩昭、中森正二、梅下浩司、左近賢人、門田守人. 肝悪性腫瘍に対する生体肝移植と今後の展望. 第 64 回日本臨床外科学会総会. 東京. 2002. 11. 13～15

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

肝癌に対する生体肝移植の適応 —AFP mRNA の有用性についての検討—

分担研究者 古川博之 北海道大学大学院医学研究科 置換外科・再生医学講座 教授

研究要旨

今回肝癌に対する肝移植の適応基準をアンケート調査による全国集計並びに自験例から検討した。全国集計から Milan criteria 適合例についてはほとんど再発なく3年生存率73%と良好であることが明らかとなった。しかし、Milan criteria を逸脱した症例でも、再発なく良好な予後が期待できる症例が存在するため、進行肝癌については新たな適応基準を検討する必要がある。生体肝移植の適応基準の一つとして AFP-mRNA の測定があげられるが、自験例における肝癌に対する肝切除例については再発とよく相関しており当科の肝移植の適応基準にとりいれている。自験例16例の肝癌に対する肝移植においてはたとえ進行癌であっても AFP-mRNA 陰性例は今のところ再発をきたしていない。

A. 研究目的 肝移植例について AFP-mRNA の有用性を検討
欧米で主に行われてきた脳死肝移植において 討した。
は、臓器分配の公平性を保つために肝癌に対
する肝移植の適応は限られていた。1996 **B.研究方法**
年、Milan criteria に適合する症例について A) アンケート調査による全国集計
は肝移植によって良好な成績が得られること 990年から2002年末までの肝癌に対す
がわかり、これに適合する肝癌について積極 る生体肝移植を行った症例に関して全国49
的に脳死肝移植が行われるようになってきた。施設に対してアンケート調査し、肝炎の種類、
一方、本邦においては、1995年以降、成 術前の因子として腫瘍マーカー (AFP, L
人に対する生体肝移植が積極的に行われるよ 3分画、PIVKA-2, CEA)・肝癌に対
うになり、肝癌に対して生体肝移植を行う施 する治療 (肝切除、化学療法、PEIT, T
設が増加してきた。現在のところ、適応は各 AE)・画像診断 (腫瘍径、個数、血管浸潤)、
施設によって様々であり、施設によってはミ 移植した時グラフトの種類、術後の因子とし
ラノ基準を超える症例に対しても積極的に肝 ての病理所見・補助化学療法・ウイルス肝炎
移植が行われており統一した基準はない。 の予防、患者の生存、再発の有無、死亡原因
当科においても、生体肝移植のプログラムを について検討を行った。
開始当初より積極的に肝癌についても生体肝 B) 肝癌に対する肝切除例
移植を推し進めてきた。現在は、肝移植の適 1990年から2002年まで北海道大学で
応としてMilan criteria にこだわらないもの 行われた肝癌に対する肝切除56例 (男性
のAFP-mRNA 陰性を条件として行ってきた。46例、女性 10例)につき骨髄中 AFP-
本研究では、当施設が行ったアンケート調査 mRNA PCR を測定し、陽性例とAFP、
による全国集計の結果と、肝切除における PIVKA II、門脈浸潤、静脈浸潤、分化度、再
AFP-mRNA の有用性を明らかにするととも 発などの因子との関連について検討した。
に現在までの当科における肝癌に対する生体 AFP-mRNA の測定法は、Light Cycler を用

いた real time RT-PCR で行った。腫瘍の再

発は dynamic CT, dynamic MRI, US, PET を用いてフォローし Follow-up 期間は平均 10.4 ヶ月であった。

C) 肝癌に対する肝移植例

1997年から2003年まで当施設で肝癌に対する生体肝移植を行った16例について AFP-mRNA と再発、予後との関係を検討した。

C. 研究結果

A) アンケート調査による全国集計

1990年から2002年までに225例の肝細胞癌に対し生体肝移植が行われた。2003年末までの生存症例は167例(74.2%)、死亡症例は58例(25.8%)で、生存症例中9例が再発し、死亡症例中16例は肝癌再発によるものであった。肝細胞癌の移植後再発と種々の臨床病理学的所見とを検討すると、単変量解析では門脈浸潤・術前AFP値・術後化学療法・腫瘍径・肝静脈浸潤などが、また多変量解析では、術前AFP値・腫瘍径・門脈浸潤・静脈浸潤

B) 肝癌に対する肝切除例

肝癌に対する肝切除例56例中22例(39.3%)が骨髄中AFP-mRNA陽性であり、陽性例と相関を示した因子は、門脈浸潤、肝癌再発、分化度であった。なかでも術後再発に関しては、術前AFP-mRNAが陽性であったものの再発率が54%であるのに対し、陰性例では27%と、陽性者において有意に再発が多かった。

C) 肝癌に対する肝移植例

16例の肝癌患者に対して生体肝移植を施行した(表)。11例が1ヶ月から36ヶ月、無再発生存中である。4例は腫瘍の再発とは別の原因で死亡した。AFP-mRNAが陽性であった1例に対して患者本人・家族の強い希望のもと生体肝移植を行ったが、術後4ヶ月目に大動脈周囲リンパ節再発を認め、そののち肺・脳・肝再発をきたし、術後10ヶ月で死亡した。

D. 考察

海外では肝癌に対する脳死肝移植の適応基準として、いわゆる Milan criteria が用いられている。本適応は提供臓器の公平性を期すために肝癌再発の可能性を最小化する目的で作られたが、これを本邦の肝癌に対する生体肝移植例に適応すると、Milan criteria 適合例と逸脱例の3年生存率は各々78%、53%であり、Milan criteria は生体肝移植においても移植後の予後を推測する手段となりえることがわかる。また、3年後の再発危険率についても Milan criteria 適合例は有意に低い。一方、逸脱例については、今後のフォローアップで再発例がさらに増加することを念頭に置く必要はあるものの、84%の症例では再発が認められていないことも事実である。このように、Milan criteria を逸脱するような進行肝癌に対する肝移植適応については新しい基準が求められる。

肝癌の再発様式を考えてみると、肝切除については血行性・リンパ行性転移に加えて、肝内転移や多発中心発生などの多様な再発様式が考えられるが、肝移植では全肝を摘出するため、摘出時に血行性、リンパ行性転移がなければ、再発は理論上起こりえない。さらに肝癌においてリンパ行性転移が稀なことを考えると血行性転移のみを考えればいいことになる。このことから、血中あるいは骨髄中の遊離癌細胞を感知することが肝癌再発の予知につながるのではないかという仮説をたて、当科では肝癌患者に対して末梢血ならびに骨髄液中のAFP-mRNAの測定を行ってきた。

まず、肝癌に対する肝切除症例の検討で、術前にAFP-mRNAが陽性であったものの再発率が54%であるのに対し、陰性例では27%で、AFP-mRNAが術後再発を予測する指標となる可能性が示唆された。このことから、当科の肝癌の肝移植適応については、腫瘍個数や腫瘍径については明らかな基準を設けておらず、AFP-mRNAが陰性であることを重要視している。

当科における肝癌に対する肝移植例16例中11例(69%)は tumor stage III または IVa の進行癌で Milan criteria を逸脱しているが現在のところ AFP-mRNA が陽性であった1例を除いては再発していない。このことは症例数は

少ないものの AFP-mRNA 測定の有用性を示唆しており、今後さらなるフォローアップが必要である。また、実際に肝移植は行われなかったが、肝移植の評価中に AFP-mRNA が陽性であった 2 例についても、評価中 2 例ともリンパ節転移が判明し結局肝移植適応とならず、3) 評価後それぞれ 1 週間、3 ヶ月で死亡している。

E. 結論

本邦における肝癌に対する生体肝移植の成績 4) は、Milan criteria 適合例についてはほとんど再発なく 3 年生存率 73% と良好である。しかし、Milan criteria を逸脱した場合でも、再発なく良好な予後が期待できる症例が存在するため、進行肝癌については新たな適応基準を検討する必要がある。生体肝移植の適応基準の一つとして AFP-mRNA の測定があげられるが、自験例における肝癌に対する肝切除例については再発とよく関連しており、肝移植の適応基準にとりいれている。実際、自験例 16 例の肝癌に対する肝移植症例については、進行癌であっても AFP-mRNA 陰性例は今のところ再発をきたしておらず、今後より多数の症例による検討が必要と考えられる。 5) 6) 7)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(予)

1. 論文発表

- 1) 藤堂省、古川博之、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己：肝移植治療法の進歩 日本内科学会雑誌91Supplement: 43-50, 2002 March.
- 2) 藤堂省、古川博之、松下通明、嶋村剛、陳孟鳳、鈴木友己、谷口雅彦：特集 生体肝移植の現況と展開 3. 適応 2) B型肝硬変・C型肝硬変・肝癌に対する肝移植 日本外科学会雑誌103(5):408-413, 2002

2. 学会発表

- 1) 古川博之：「肝細胞癌に対する肝移植適応」第 37 回日本移植学会総会，東京，2001. 12. 14-16
- 2) 古川博之：「liver transplantation :

pitfalls in Vascular Management」肝癌と生体肝移植－肝癌治療の進歩－第 102 回日本外科学会学術集会，京都，2002. 4. 11-13

Furukawa, H. : 「Living donor liver transplantation for hepatocellular」－Poster-90Liver Transplantation-1－IHPBA, Tokyo, Japan, April. 28, 2002

古川博之：「肝癌に対する生体肝移植：適応と対策」第 38 回日本肝癌研究会，東京，2002. 5. 23

Furukawa, H. :Extended indication of living donor liver transplantation for advanced Hepatoma. ILTS 8th Annual Congress, Chicago, June, 13, 2002.

古川博之：肝癌の治療における生体肝移植の位置づけ「肝癌に対する生体肝移植」第 20 回日本肝移植研究会，東京，2002. 7. 25

古川博之：「肝癌に対する生体肝移植」第 38 回日本移植学会総会，東京，2002. 10. 17-19

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表: 肝癌に対する生体肝移植 (北海道大学)

症例	年/性	移植日	原病	Child-Pugh	Tumor Stage	TNM	MM*	転帰
1.	K.Y.	55F	1998/3	HCV	C	I	T1 N0 M0	ND 死亡 (4M 無再発)
2.	M.K.	54M	2000/3	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(-) 36M 生存
3.	F.A.	47F	2000/6	HBV	B	I	T1 N0 M0	(-) 33M 生存
4.	T.J.	60M	2001/1	HCV	C	I	T1 N0 M0	(-) 死亡 (3M 無再発)
5.	Y.A.	59M	2001/2	HCV	B	IVA	T4 N0 M0	(-) 死亡 (14M 無再発)
6.	H.M.	46M	2001/7	HBV	A	IVA	T4 N0 M0	(-) 20M 生存
7.	K.K.	37M	2001/7	HBV	C	II	T2 N0 M0	(-) 20M 生存
8.	S.S.	50M	2001/11	HCV	C	IVA	T4 N0 M0	(-) 16M 生存
9.	Y.Y.	55M	2001/12	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(+) 死亡 (10M 再発)
10.	O.H.	54M	2001/12	HBV	B	IVA	T4 N0 M0	(-) 16M 生存
11.	M.K.	58M	2002/7	HBV	B	IVA	T3 N0 M0	(-) 死亡 (4M 無再発)
12.	F.S.	58F	2002/8	HCV	C	I	T1 N0 M0	(-) 7M 生存
13.	A.H.	50M	2002/8	HBV	A	III	T3 N0 M0	(-) 7M 生存
14.	T.H.	52F	2002/9	HBV	A	IVA	T2 N0 M0	(-) 6M 生存
15.	Y.I.	45M	2002/10	HCV	C	III	T3 N0 M0	(-) 1M 生存
16.	Y.O.	39M	2003/3	HBV	A	IVA	T4 N0 M0	(-) 1M 生存

*MM; Micrometastasis

B 型、C 型肝炎肝硬変に対する生体部分肝移植

分担研究者 菅原寧彦 東京大学肝胆膵外科、人工臓器移植外科助教授

研究要旨：

近年成人症例に対する生体肝移植の普及に伴い、B 型肝炎、C 型肝炎肝硬変に対する症例が近年急速に増加している。B 型肝炎症例に対しては、術前に lamivudine を投与し、HBVDNA が陰性になってから移植を行う。移植後は免疫グロブリン（HBIG）を投与する。C 型肝炎症例に対しては、肝炎再発を待たず、予防的に Interferon alpha2b と Ribavirin による併用療法を行う。

A. 研究目的

近年成人症例に対する生体肝移植の普及に伴い、B 型肝炎、C 型肝炎肝硬変に対する症例が近年急速に増加している。しかし、術後は免疫抑制剤の使用を回避できないため、肝炎ウイルスの制御は必ずしも容易ではなく、様々な工夫が必要になる。教室ではやや、世界的な基準とは異なる方法で術後管理を施行しているなのでその概略と結果を述べる。

B. 研究対象と方法

1. B 型肝炎

1996 年から 2002 年 11 月まで B 型肝炎肝硬変症例に対し 23 例の生体肝移植を実施した。男性 20 例、女性 3 例で年齢は 44 歳から 59 歳である。うち 13 例は原発性肝癌を合併していた。Model for End-stage Liver Disease (MELD) スコアは 3 から 29 であった。ドナーは 18 歳から 57 歳までで、男性 14 例女性 9 例であった。患者との関係は子供 11 例、配偶者 5 例、甥 4 例、兄弟姉妹 3 例であった。

全ての患者は術前に lamivudine を投与され、準緊急に移植を施行した 3 例を除く 19 例では 4 週間以上、内服を継続した。術後は、HBVDNA の陰転が確認されている症例では、lamivudine を投与せず、免疫グロブリン（HBIG）のみで管理した。術後 1 年は HBs 抗体価が 1000 IU/L 以上になるように、それ以降は 200 IU/L 程度になるように HBIG の投与量を決定した。

2. C 型肝炎

同時期に 31 症例の C 型肝炎肝硬変症例に対し生体肝移植を実施した。うちジェノタイプ 1b は 77% であり、また 17 例は原発性肝癌を合併していた。ドナーは 20 歳から 61 歳までで、男性 21 例女性 10 例であった。

患者との関係は子供 14 例、配偶者 8 例、甥 3 例、兄弟姉妹 3 例、親 3 例であった。

全例で術後 1 ヶ月をめぐり（平均術後 32 日）Interferon alpha2b と Ribavirin による併用療法を行った。Interferon alpha2b は 300 万単位週 3 回、Ribavirin は 400mg/日からスタートし、骨髄抑制、うつ傾向、溶血性貧血などの重篤な合併症の出現の有無を確認し、問題なければ、各々、600 万単位週 3 回、Ribavirin は 600mg/日にドーズアップした。

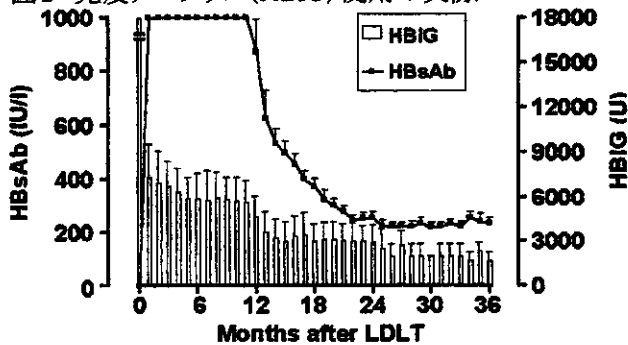
C. 研究結果

1. B 型肝炎

平均観察期間は 20 ヶ月で、肝炎の再発は全例で認めなかった。1 例は 8 ヶ月後に原発性肝癌の再発によって死亡したが、残る 22 例は生存している。

図 1 に免疫グロブリン（HBIG）の使用量と、HBs 抗体価の推移を示す。術後 1 年では約 6000-10000 IU、それ以降では 2000-4000 IU の HBIG の投与が必要であった。

図 1 免疫グロブリン（HBIG）使用の実際



2. C 型肝炎

平均観察期間は 22 ヶ月で、1 例は拒絶反応がコント